ASSISTENZA SANITARIA & TECNICHE DELLA PREVENZIONE NELL'AMBIENTE E NEI LUOGHI DI LAVORO

STATISTICA MEDICA

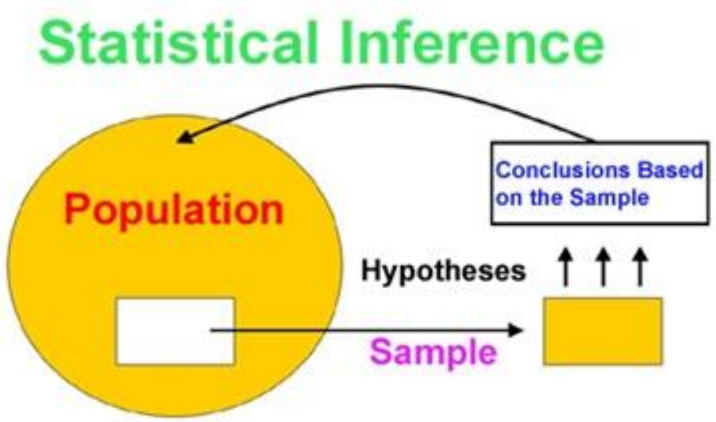
gbarbati@units.it

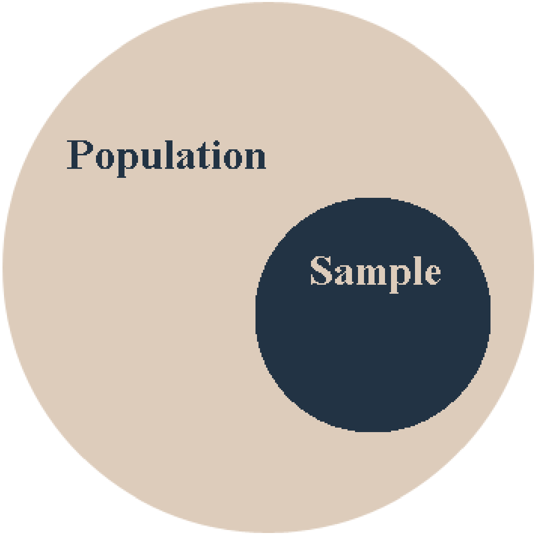
A.A. 2024-25

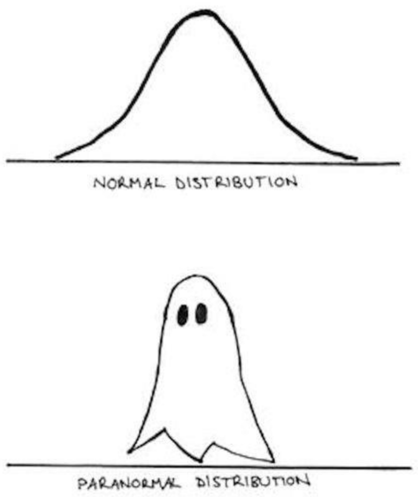
UNITÀ DI BIOSTATISTICA
Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute

Sommario:

- Introduzione all’inferenza
- Definizioni di probabilità
- Variabili Aleatorie & Distribuzioni di Probabilità
- Il Teorema del Limite Centrale
- L’intervallo di confidenza







Un *trial* clinico ha mostrato che 50 pazienti che ricevono il farmaco A per una malattia guariscono più velocemente (in media) di 50 pazienti che ricevono il farmaco B.

(1) E' giusto affermare, in generale, che A è migliore di B per curare questa malattia?

(2) Il medico dovrà usare in futuro A piuttosto che B per trattare al meglio i suoi pazienti?

(1) Domanda di tipo "***inferenziale***": quali conclusioni possono essere tratte dal **campione** rispetto alla **popolazione** da cui è stato estratto?

(2) Domanda è di tipo "***decisionale***": qual è la scelta più razionale per il futuro trattamento, tenendo conto dell'informazione offerta dal trial?

Le risposte ad entrambe le domande, e a tutte le domande riguardanti studi ***campionari***, sono caratterizzate da un certo livello di ***incertezza***.

L' indicazione dal campione è che il farmaco A sia migliore di B, ma…:

- possiamo essere **certi** che i pazienti che hanno ricevuto B non fossero più gravemente malati di quelli che hanno ricevuto A?
- e che questa ***variabilità*** tra i due gruppi non fosse il motivo per le loro differenti risposte?

Le risposte devono quindi essere formulate in termini di '***incertezza***':

incertezza bassa -> conclusione campionaria affidabile, decisione «sicura»
incertezza alta -> l'esperimento sarà considerato non conclusivo e non sarà di aiuto nella decisione.

Per avere una '*misura dell'incertezza*' di un risultato campionario, lo strumento matematico appropriato è la ***teoria della probabilità***.

Dalla Statistica Descrittiva alla Statistica Inferenziale*

Popolazione

Fenomeni X, Y
Descritti da: μ_X, μ_Y
Med_X, Med_Y
$\rho, \Sigma, \ldots$

tipicamente non noti

Estrazione di un campione di dimensione *n*

Campione

Statistiche descrittive $\bar{x}, \bar{y}$
med_x, med_y
$r, S, \ldots$

calcolate sui dati campionari (noti)

Inferenza statistica
Le “statistiche” campionarie vengono usate per trarre delle conclusioni sui parametri della popolazione, basandosi sulle osservazioni del campione casuale

Quindi:
- stime/conclusioni soggette a **incertezza** (basate su un **campione casuale** della popolazione)
- **teoria della probabilità** è lo strumento matematico per effettuare un’inferenza corretta

* impostazione «**frequentista**»

Definizione di probabilità

La probabilità rappresenta in termini matematici i fenomeni caratterizzati da comportamenti **variabili**

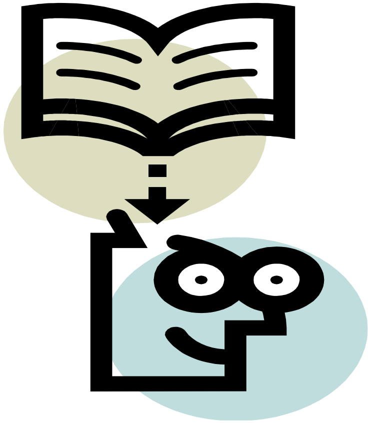
Se una moneta viene lanciata tante volte e si guarda l'esito di ogni lancio:

TTCTCCTCTTTCTCCTCCCCTTC....
T=testa; C=croce

Tale sequenza è definita una ***sequenza casuale*** o una ***sequenza random***; ogni posto nella sequenza rappresenta una ***prova*** o ***estrazione*** (***trial***) ed ogni risultato del lancio viene definito come un ***evento***.

Una sequenza random è caratterizzata dal fatto che non è possibile predire («*indovinare*») l'evento successivo sulla base dei precedenti.

La probabilità di avere 'croce' in un certo passo è la stessa che ad ogni altro, e non è influenzata da ciò che è successo prima



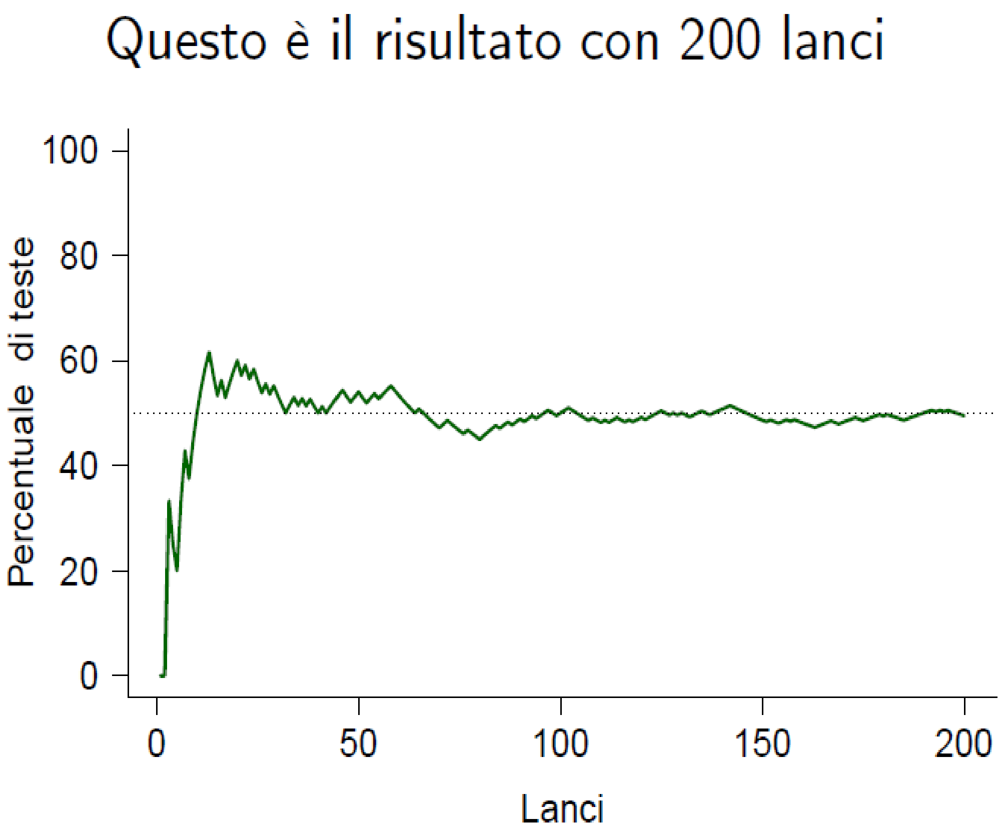
La definizione "classica" di probabilità è:

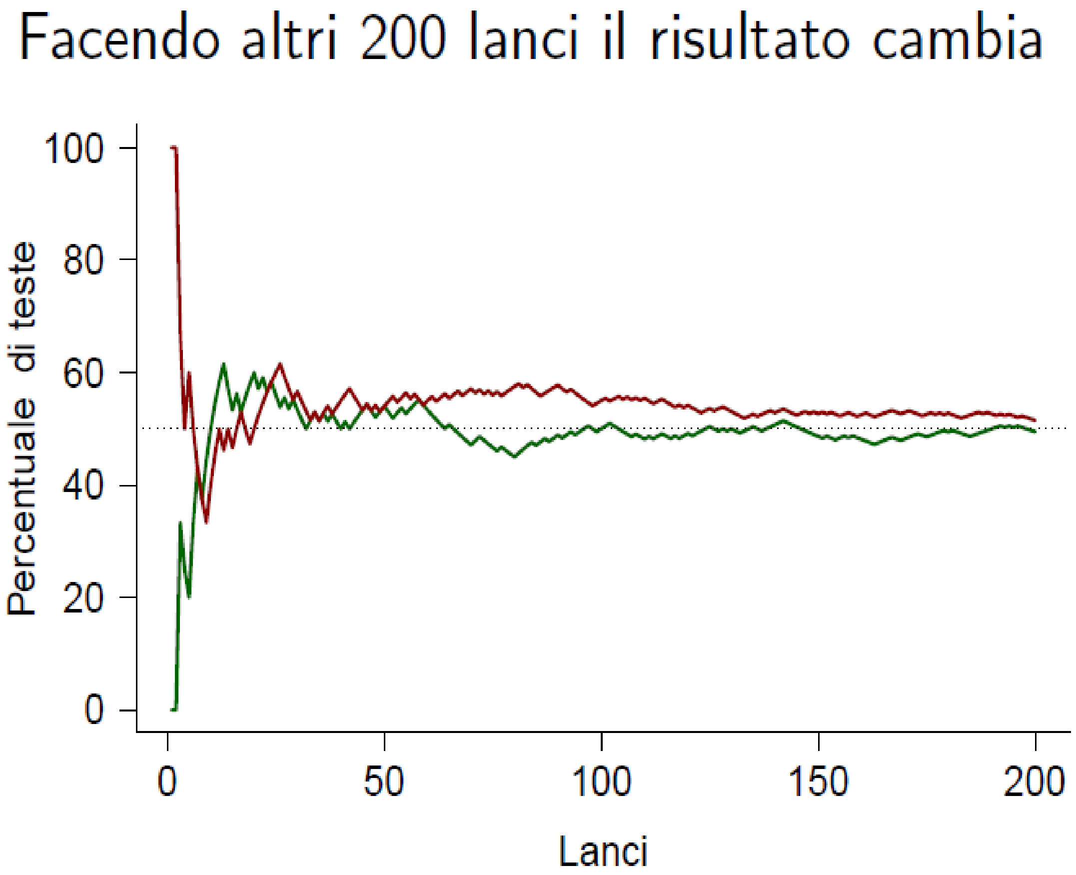
La probabilità di un evento è data dal rapporto tra il numero dei casi *favorevoli* all'evento ed il numero dei casi *possibili*, purchè questi ultimi siano tutti *ugualmente probabili*.

Per la moneta i casi possibili sono 2 (testa o croce) e quindi la probabilità che esca testa (o che esca croce) è pari ad 1/2.

Limite "*concettuale*" di questa definizione:
per definire la probabilità occorre sapere preliminarmente che cosa significa che due casi sono ugualmente probabili, cioè sapere già che cosa è la probabilità!

All'aumentare dei lanci, la proporzione (*frequenza*) di un evento diventa sempre meno variabile e sempre più vicina ad un valore limite: tale proporzione '*di lungo periodo*' viene definita *probabilità* dell'evento:



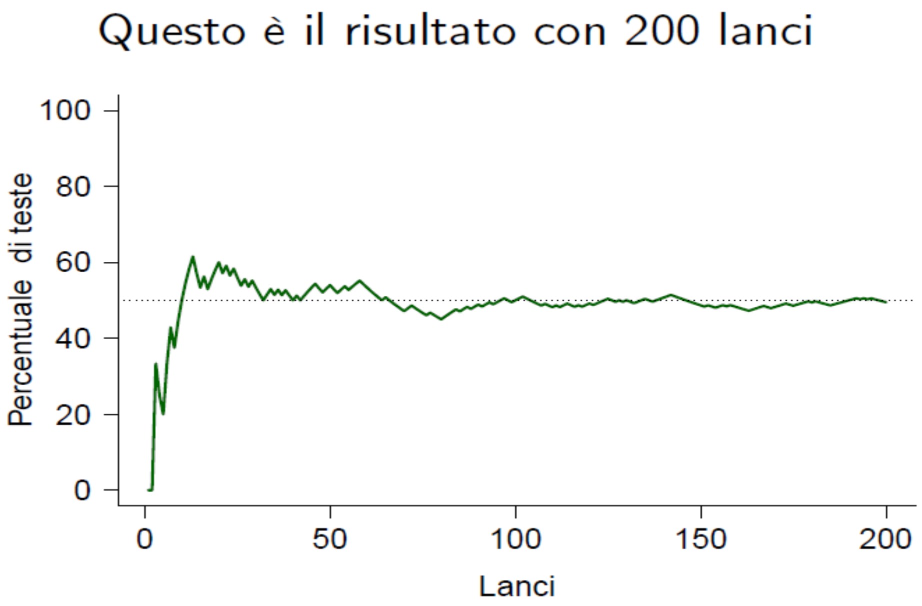


Man mano che si va avanti **il risultato si stabilizza intorno al 50%,** che è la probabilità che, intuitivamente, attribuiremmo all'evento 'esce testa'.

In una successione di prove fatte nelle stesse condizioni, la **frequenza** di un evento si avvicina alla probabilità dell'evento stesso, e l'approssimazione tende a migliorare con l'aumentare del numero delle prove*.

E quindi, secondo la definizione "***frequentista***" di probabilità:

La probabilità di un evento è il limite della frequenza (relativa) dei successi (cioè delle prove in cui l'evento si verifica) quando il numero delle prove tende all'infinito.



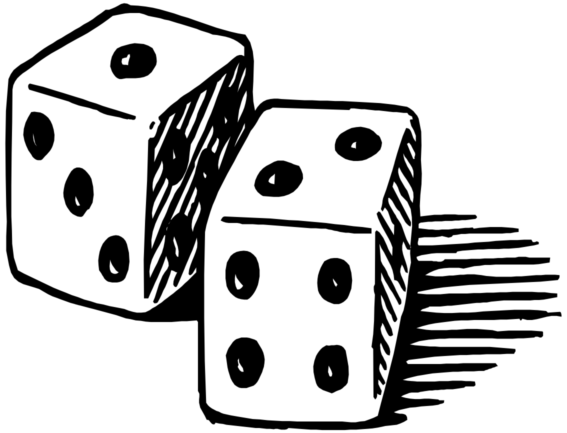
La probabilità dell'evento «esce Testa» corrisponde alla proporzione (frequenza relativa) della faccia testa: all'aumentare del numero dei lanci tale frequenza tende a ½ .

*Legge empirica del caso

Anche questa definizione di probabilità è però alquanto criticabile: in generale, non potremo mai osservare una sequenza ***infinita*** di prove !!

..e se osserviamo solo una ‘parte’ di sequenza non possiamo affermare *con precisione* la probabilità di un certo evento, perchè la probabilità, come si è detto, è una proprietà ***a lungo termine***…

… il concetto di sequenza '***infinita***' deve essere interpretato come una **cornice teorica ideale** (noi osserveremo sempre la frequenza degli eventi in **campioni di dimensione finita**).



Se si lancia un dado la frequenza relativa di ogni singola faccia del dado è circa pari ad 1/6 in una *lunga successione di lanci;*
in una coorte di neonati la frequenza del sesso maschile (o femminile) oscilla intorno a ½…

Cenni di calcolo delle probabilità

La probabilità si misura con un numero tra 0 e 1:

- se un evento *non capita mai* - in nessuno dei *trials* della sequenza random- la sua probabilità è 0
- se un evento *capita sempre* - in tutti i *trials* della sequenza random- la sua probabilità è 1

Le operazioni di base del calcolo delle probabilità sono l'addizione e la moltiplicazione.

Esempio: qual è la probabilità che esca 1 oppure 3 in un lancio di un dado?

Se il dado è bilanciato, la probabilità di 1 è 1/6 e la probabilità di 3 è 1/6.

In nessun lancio potranno uscire ***contemporaneamente*** 1 e 3.

L'evento "***composto***" definito come: «esce la faccia 1 oppure esce la faccia 3»:

P(esce 1 oppure esce 3)=1/6 **+**1/6=1/3.

La faccia 1 e la faccia 3 non possono uscire contemporaneamente: sono due eventi *mutualmente esclusivi*.

Altrimenti, la ***regola di addizione*** non sarebbe stata valida.

Complichiamoci un po' la vita…

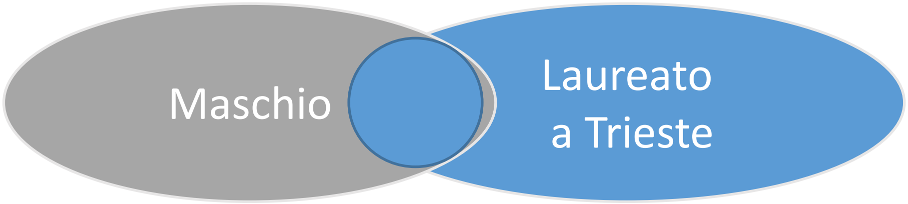
Supponiamo che il nome di uno studente venga estratto **casualmente** da un registro, e qualcuno ci dica che la probabilità che lo studente sia maschio è di 0.4 (40%) mentre la probabilità che si sia laureato a Trieste è di 0.8 (80%)…

…qual è la probabilità che lo studente che abbiamo estratto sia maschio ***oppure*** si sia laureato a Trieste, ***oppure*** entrambe le cose?

Se le due probabilità venissero addizionate, il risultato sarebbe: (0.4+0.8)=1.2,
→ sbagliato poichè la probabilità di un evento, anche composto, non puo' mai superare 1 !!!

L'errore risiede nel fatto che la probabilità del doppio evento: «maschio e laureato a Trieste" è stata contata 2 volte, una volta come parte della probabilità di essere maschio e una volta come parte della probabilità di essere laureato a Trieste.

i due eventi NON SONO mutualmente esclusivi !!



Indichiamo con:

P = probabilità dell'evento;

A = evento ['maschio'];

B=evento ['laureato a Trieste']

P(A e B) = probabilità dell'evento **congiunto** ['maschio e laureato a Trieste']

La forma piu' generale della *regola di addizione* è:

$$\boxed{P(A \text{ o } B) = P(A)+P(B)-P(A \text{ e } B)}$$

Supponiamo che la probabilità dell'evento **congiunto** P(A e B) è pari a 0.3; allora:

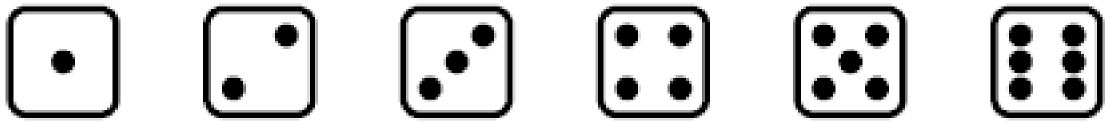
$$P(A \text{ o } B)=(0.4+0.8) - 0.3=0.9.$$

Se i due eventi A e B sono **mutualmente esclusivi**, allora:

P(A e B)=0, e cosi' si ottiene la *forma semplice* della regola di addizione:

$$\mathbf{P(A \text{ o } B)= P(A) + P(B)}$$

Supponiamo adesso che ad ogni prova vengano lanciati **contemporaneamente** una moneta ed un dado: qual è la *probabilità congiunta* di testa (T) sulla moneta e 5 come faccia sul dado?



Regola di moltiplicazione:

P(T e 5)=P(T) * P(5, dato testa)=P(5)*P(T, dato 5)

P(5, dato testa) = '***probabilità condizionata***'

In questo particolare esempio, non c'è ragione di supporre che la probabilità di 5 sul dado sia in qualche modo 'condizionata' dall'evento Testa sulla moneta (o viceversa); in altre parole:

P(5, dato testa) = P(5)
P(T, dato 5)=P(T)

Notazione matematica: P(A, dato B) = P(A|B)

Se la probabilità condizionata è uguale alla probabilità non condizionata, i due eventi sono definiti ***indipendenti***, e si ottiene ***la forma semplice*** della regola di moltiplicazione:

P(T e 5)=P(T)*P(5)=1/2 * 1/6=1/12

Nell'esempio del chimico maschio (A) e laureato a Trieste (B), se questi due eventi fossero indipendenti avremmo:

P(A e B)=P(A)*P(B)=0.4*0.8=0.3

Se questi due eventi invece non fossero indipendenti (es: i corsi di laurea a Trieste accettano *come regola* più donne che uomini) il valore corretto per *P(A e B)* andrebbe ottenuto accertando il valore della probabilità condizionata:

P(B=laureato a Trieste|A=maschio)

Variabili Aleatorie e Distribuzioni di probabilità

Variabile aleatoria (VA): Prima di lanciare una moneta possiamo solo «predire» il risultato con una certa probabilità.
Il «lancio della moneta» è una variabile aleatoria.

il risultato di un esperimento che non può essere predetto con certezza (solo la probabilità di ottenere un certo risultato può essere stimata)

Le VA sono descritte da *distribuzioni di probabilità*

Es: Lancio di una moneta: testa o croce hanno probabilità P=1/2

Distribuzioni di Probabilità

Che cosa è una distribuzione di probabilità ?

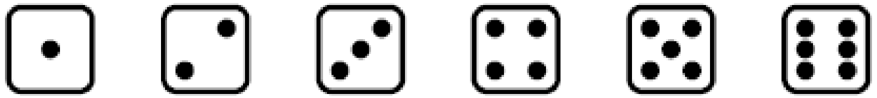
E’ una tabella (equazione) che ci dice quale è la probabilità di ciascun evento o risultato di un «esperimento»

Outcome X	Probability of outcome $P(X)$
1	1/6
2	1/6
3	1/6
4	1/6
5	1/6
6	1/6

Questa tabella ci dice quale è la distribuzione di probabilità
che otteniamo per i vari risultati dei lanci ripetuti di un dado.

L’equazione che genera questa distribuzione di probabilità è:

$$P(X)=1/6$$



VA discreta

Le VA si dicono **DISCRETE** se il meccanismo che genera i dati è un conteggio oppure del tipo «presenza/assenza» (il *range* è un insieme finito o numerabile).

Jakob Bernoulli, 1654-1705

VA di Bernoulli

Una VA X di Bernoulli assume solo due valori: 0 o 1
fallimento/successo ; assenza/presenza.

La distribuzione di X è caratterizzata da una probabilità costante p di «successo» :
P(X=1)=p ; P(X=0)=1-p

$$X \approx Bernoulli(p)$$

Esempio: lancio di una moneta: X=1 se esce testa; X=0 esce croce -> p(X=1)=p(X=0)=1/2

Una sequenza di lanci di una moneta è una sequenza di realizzazioni di una VA di Bernoulli

VA Binomiale

Una VA X Binomiale «conta» il numero *k* dei successi di *n* VA di Bernoulli.

$$Y = X_1 + X_2 + \ldots + X_n \qquad Y \approx Bin(n, p)$$

Es: Quale è la probabilità che in *n* lanci di una moneta esca *k* volte testa?

$$P(Y=k) = \frac{n!}{(n-k)!k!} p^k q^{n-k}$$

Due parametri descrivono la distribuzione di X:

- il numero delle prove ***n***
- la probabilità di successo ***p***

Coefficiente binomiale:

Conta tutti i possibili modi in cui possiamo estrarre k elementi da n $\longrightarrow$

$$\binom{n}{k} = \frac{n(n-1)(n-2)\ldots(n-k+1)}{1*2*3\ldots*k} = \frac{n!}{(n-k)!k!}$$

Applicazioni della VA Binomiale

La distribuzione binomiale descrive il **numero** di volte in cui un particolare evento si verifica in una sequenza (casuale) di osservazioni (=campione).

Questa distribuzione può essere utilizzata quando l'***outcome*** di interesse è l'**occorrenza** di un evento, non la sua "*intensità*".

- In un trial clinico, la condizione di un paziente può migliorare oppure no. Si intende valutare la probabilità di miglioramento, non "*di quanto*" i pazienti siano migliorati.

- Quante persone "ansiose" ci sono in questa aula ? La distribuzione binomiale potrebbe valutare il numero di persone ansiose, non il loro "grado di ansia".

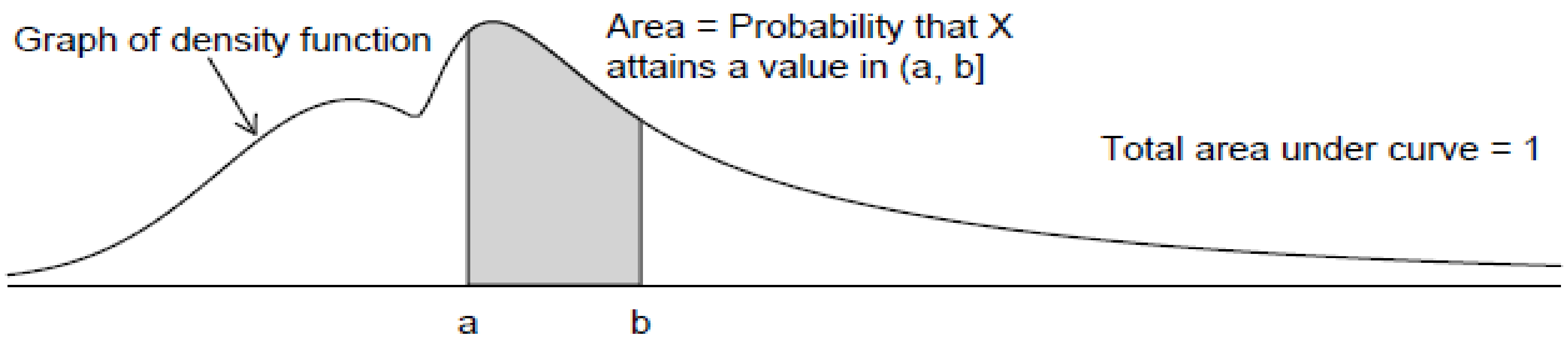
- Nel controllo di qualità, si vuole identificare il numero di lotti difettati in una filiera produttiva, *indipendentemente* dal tipo di difetto.

VA continua

- Le VA sono CONTINUE se il meccanismo generatore dei dati è un processo di misurazione su una scala numerica: peso corporeo, glicemia…

- Essendo la scala di misura continua ha senso chiedersi con quale probabilità i valori cadano in un certo **intervallo** più che identificare dei valori «puntuali»*…

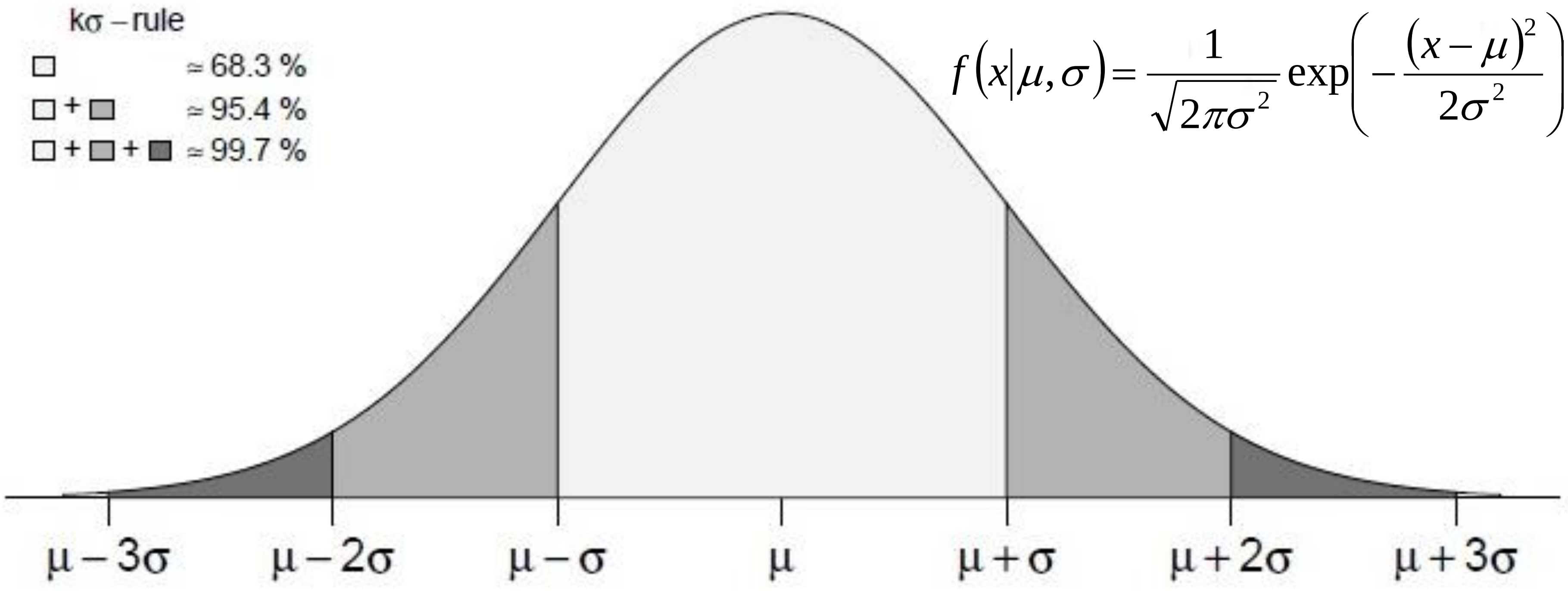
Distribuzione di probabilità di una VA X continua: viene descritta tramite una "***funzione di densità***"
la cui area sotto la curva rappresenta la probabilità:



* La probabilità di uno specifico valore è zero, essendoci potenzialmente *infiniti* valori…

VA GAUSSIANA (o Normale)

Alcuni fenomeni (continui) possono essere descritti da una distribuzione di probabilità a forma di «campana»:

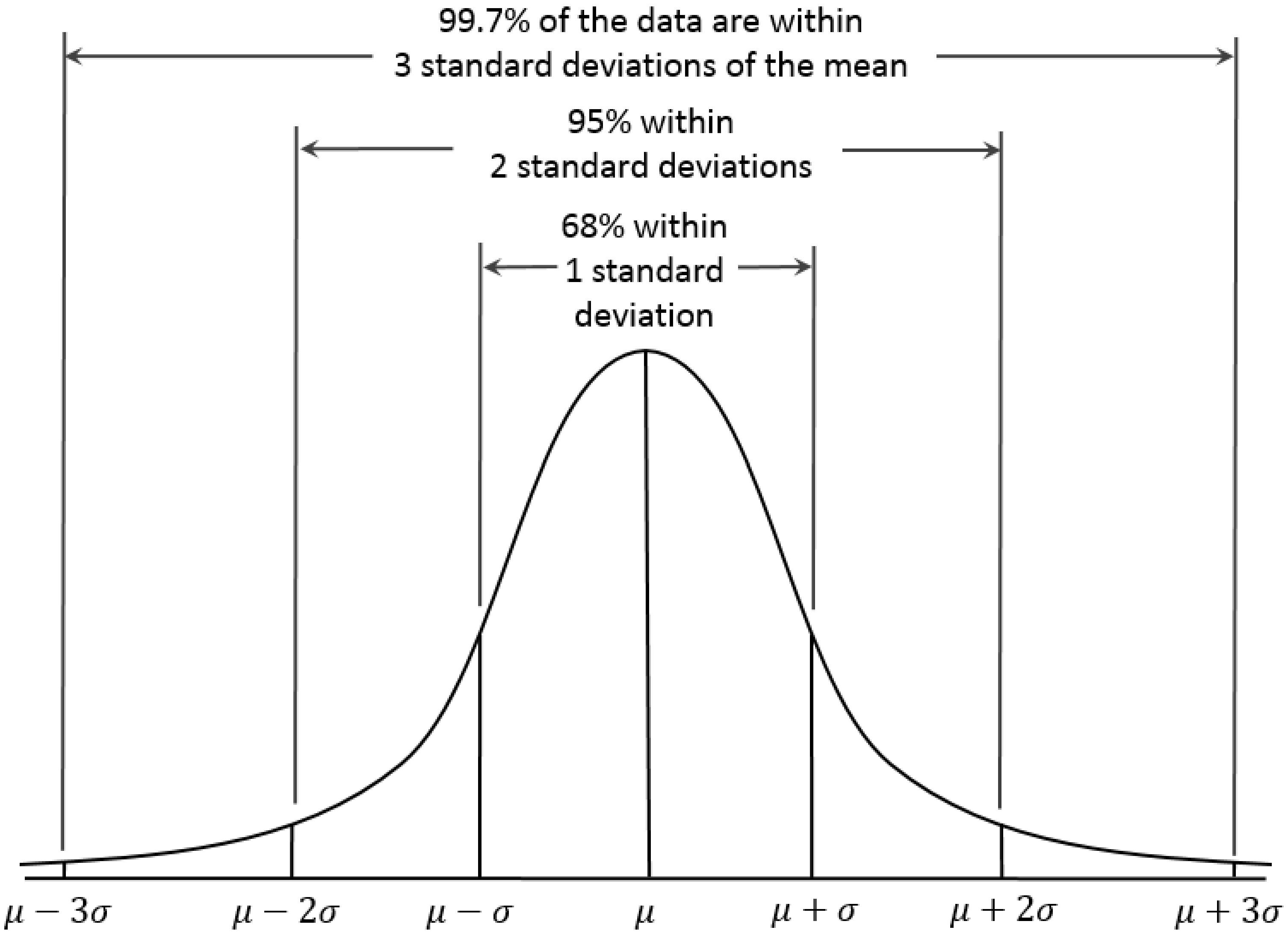


$$f\left(x|\mu,\sigma\right)=\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}}\exp\left(-\frac{\left(x-\mu\right)^2}{2\sigma^2}\right)$$

C.F. Gauss (1777-1855)

$N\left(\mu,\sigma^2\right)$ è definita dai parametri μ (=media di popolazione) e σ (=dev. standard di popolazione)

$N\left(0,1\right)$ distribuzione normale «standardizzata» (μ=0 e σ=1) $\longrightarrow$ $\dfrac{X-\mu}{\sigma}=Z\approx N(0,1)$

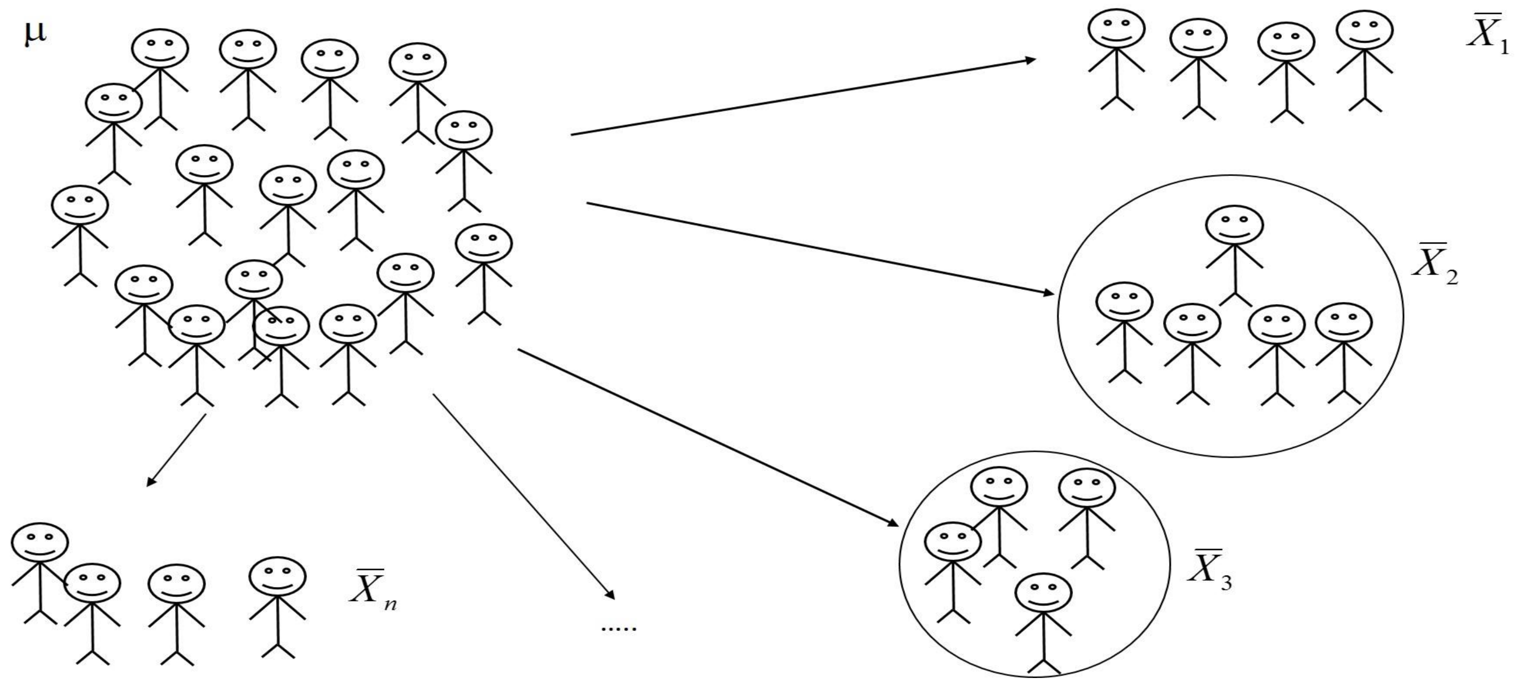


L’importanza della curva normale non risiede solo nella sua capacità di descrivere alcuni fenomeni su scala continua («forma» della distribuzione che andrebbe sempre verificata nei dati…).

Essa occupa un posto di rilievo nella teoria dell’inferenza…

Teorema del limite centrale

La distribuzione di probabilità della somma (media) di un numero *elevato** di variabili aleatorie indipendenti e *identicamente distribuite*** tende distribuirsi normalmente, *indipendentemente* dalla distribuzione delle variabili originali.



* Un campione di dimensione **n ≥ 30** è considerato «sufficientemente grande»

**sotto alcune condizioni

La media campionaria è essa stessa una VA perchè dipende dal meccanismo casuale di estrazione del campione…

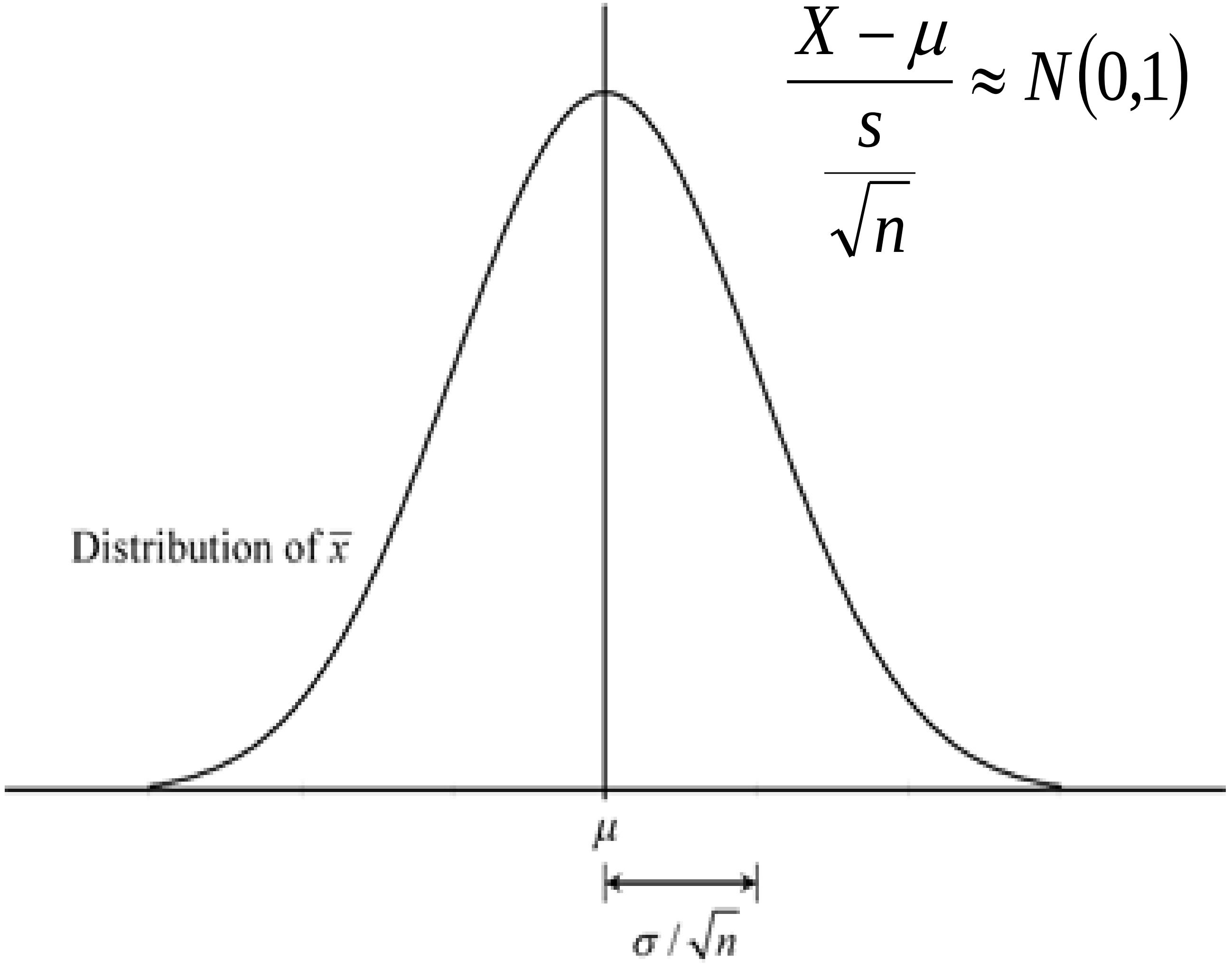
Cosa ci assicura la teoria dell'inferenza?

La VA media campionaria $\bar{X}$ può essere utilizzata come «stima» di μ

$$\bar{X} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} X_i$$

$$\bar{X} \to \mu \ \text{ per } n \to \infty$$

$$\frac{\bar{X} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{n}}} \approx N(0,1)$$



L' «errore» che commettiamo utilizzando la media campionaria come stima della media ignota è pari a:

$$devst(\bar{X}) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \to 0 \ \text{ per } n \to \infty$$

STANDARD ERROR

Stima dei parametri

$\bar{X} \neq \mu$ praticamente sempre… anche se «per caso» $\bar{X} = \mu$ …noi non lo sapremmo…

E quindi: quanto è «sbagliata» $\bar{X}$ rispetto a μ ??

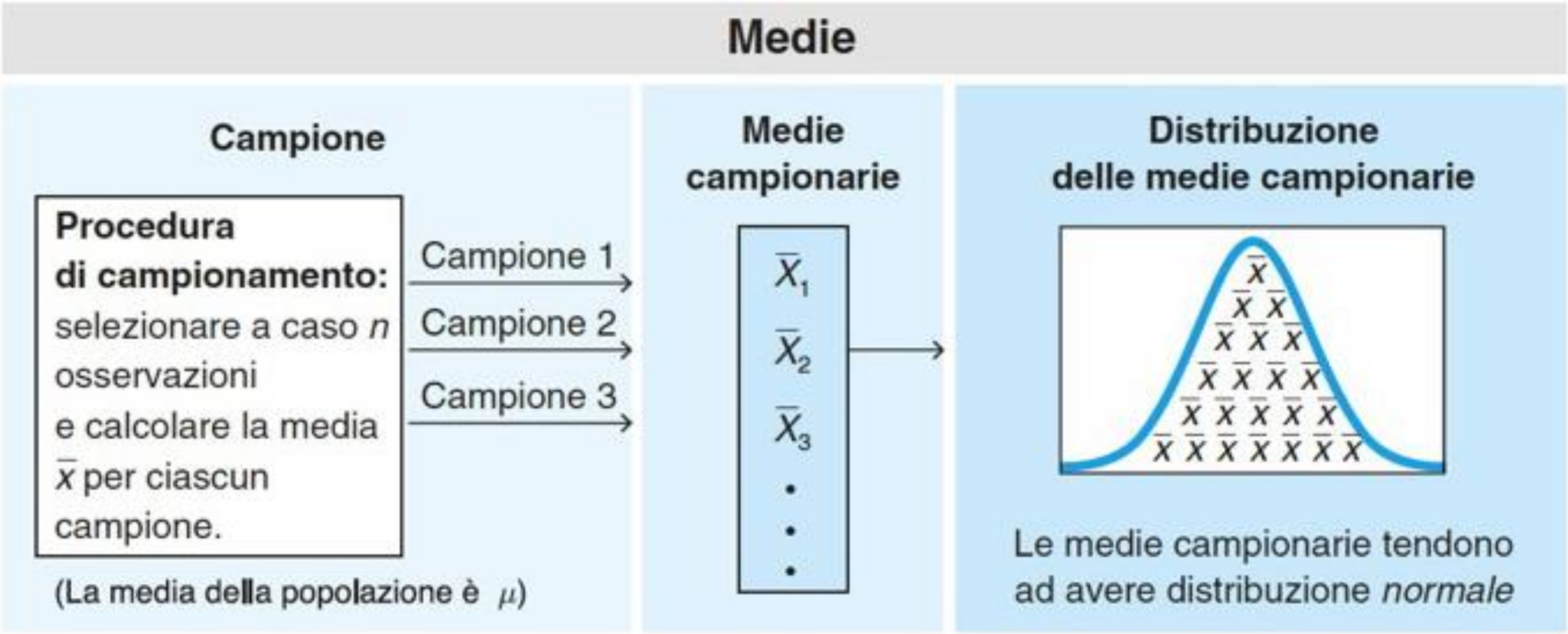
La teoria dell'inferenza ci dice che: $devst(\bar{X}) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \to 0 \text{ per } n \to \infty$

Ma la varianza della popolazione σ^2 non è nota ⇒ come stimare l'errore su $\bar{X}$?

La teoria dell'inferenza ci assicura che s^2 è una buona stima di σ^2 :

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (X_i - \bar{X})^2$$

Distribuzione di probabilità della media campionaria



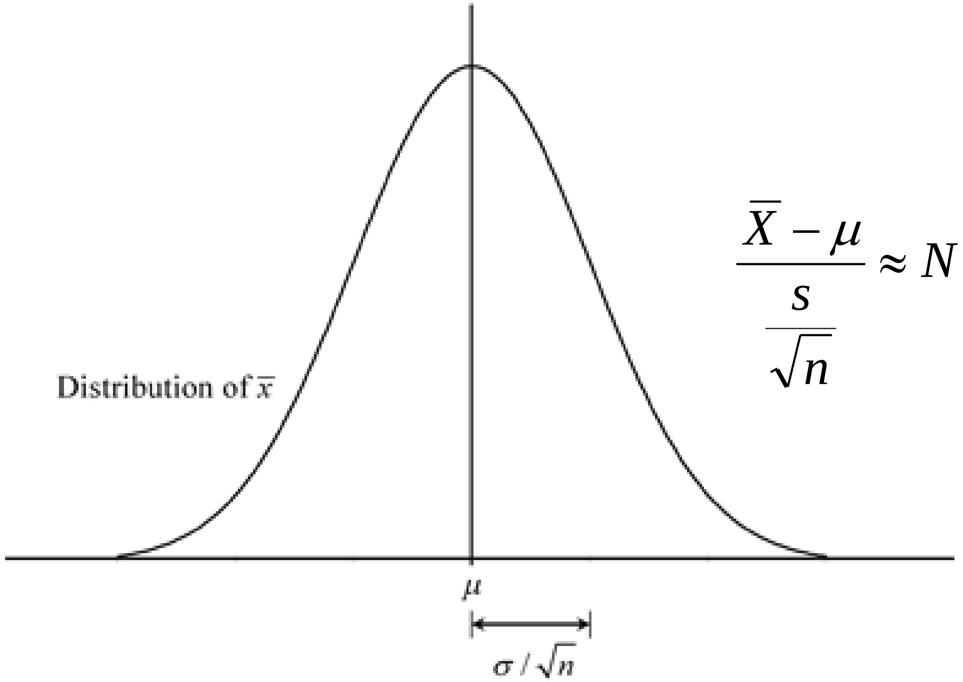
La ***distribuzione campionaria*** di una statistica è la distribuzione dei valori che la statistica può assumere quando consideriamo ***tutti i possibili campioni di dimensione n*** estratti dalla popolazione di partenza.
La distribuzione campionaria di una statistica è rappresentata da una **distribuzione di probabilità**.
Alcune distribuzioni campionarie sono ben note… ad esempio quella della media !

INTERVALLO DI CONFIDENZA (IC)

Dalla teoria dell'inferenza: $\overline{X} \approx N(\mu, \frac{\sigma^2}{n})$

$$\left[\overline{X} - \text{cost} * \frac{s}{\sqrt{n}} ; \overline{X} + \text{cost} * \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

Questo **intervallo** «*contiene*» il parametro μ con una probabilità determinata dalla costante utilizzata...



$$\frac{\overline{X} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{n}}} \approx N(0,1)$$

Se vogliamo un IC al 95%:

$$\left[\overline{X} - 1.96 * \frac{s}{\sqrt{n}} ; \overline{X} + 1.96 * \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

Standard Error : SE

Stima dei parametri: Esempio sui dati

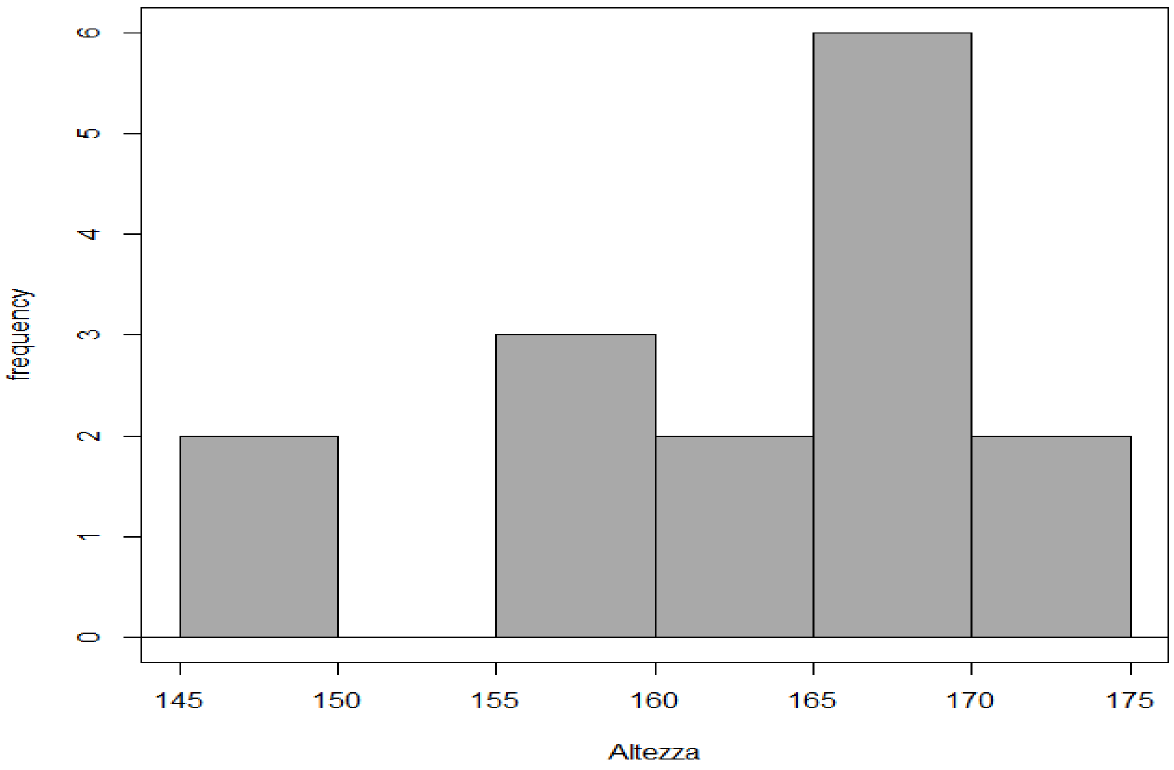
E' stata estratta una classe di 15 studenti per stimare l'altezza media in una scuola.
La media campionaria è risultata 163 cm con una deviazione standard di circa 8 cm.

Quale è un intervallo di confidenza al 95% per la media dell'altezza degli studenti nella scuola?
(costante t*=2.15)

$$\left[\bar{X} - t_n * \frac{s}{\sqrt{n}} ; \bar{X} + t_n * \frac{s}{\sqrt{n}}\right]$$

$$163 \; - 2.15 * \frac{8}{\sqrt{15}} ; 163 + 2.15 * \frac{8}{\sqrt{15}}$$

95% IC: [158 ; 167]

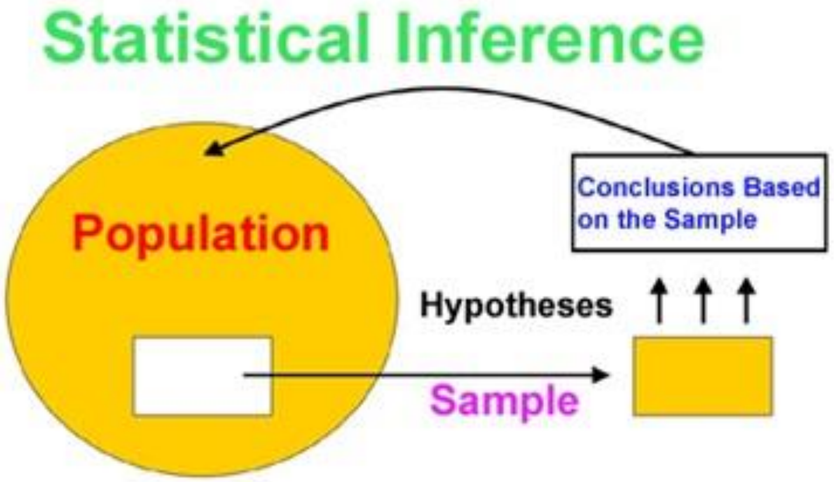


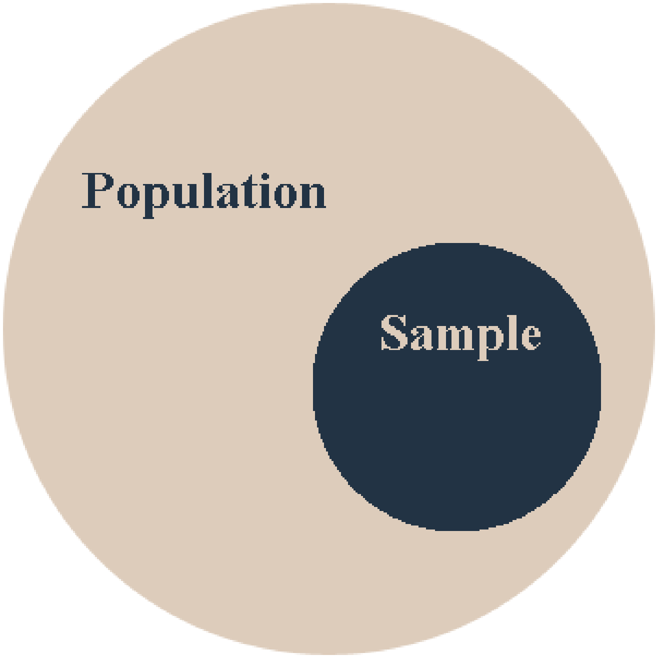
*approssima la gaussiana per «piccoli» campioni

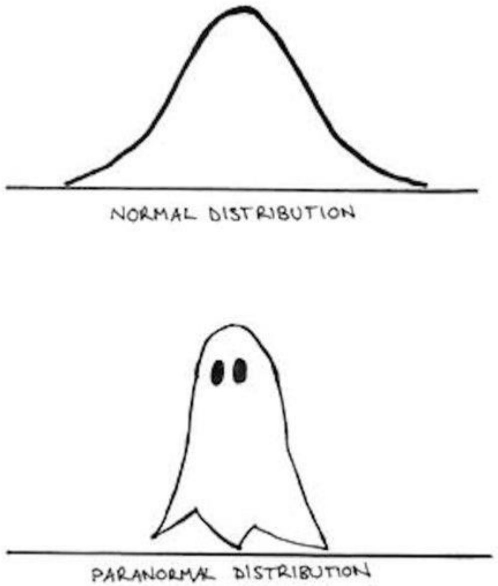
Appendice :

- Probabilità condizionata & Teorema di Bayes

- Test diagnostici







Probabilità condizionata: approfondimento

Si considerino gli eventi:
X = estrazione di una fiala X
d = estrazione di una fiala difettosa

Qual è la probabilità di estrarre una fiala difettosa dato che la fiala è prodotta da X ?

FIALE	MACCHINE			X o Y o Z
	X	Y	Z	
$\bar{d}$	920	2760	5820	9500
d	80	240	180	500
d o $\bar{d}$	1000	3000	6000	10000

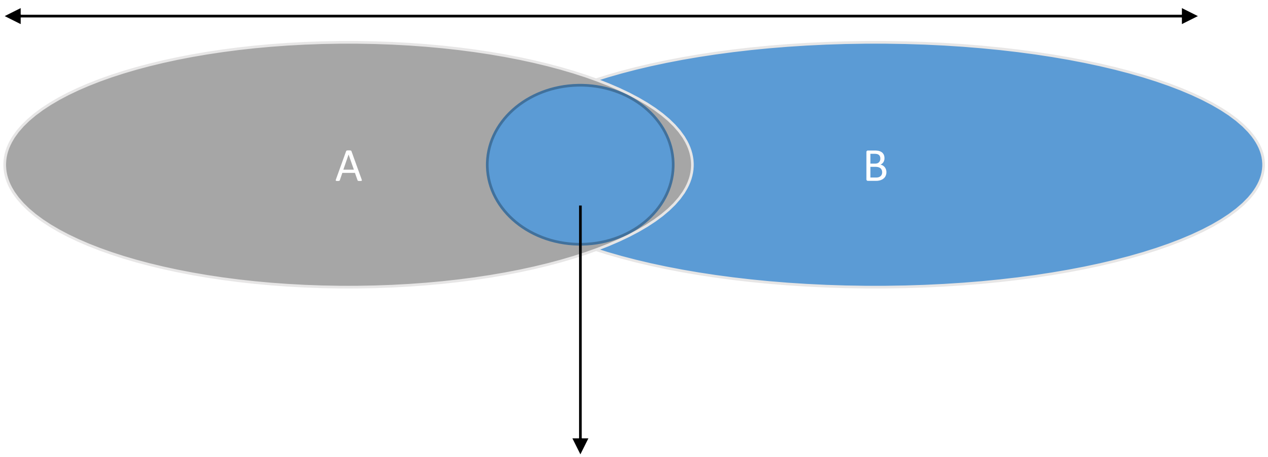
10000 fiale
Difettose (d)
Non difettose ($\bar{d}$)
prodotte da 3 macchine (X, Y, Z).

Per la probabilità condizionata, si fa riferimento **non all'insieme** di tutti i casi possibili, ma al **sottoinsieme** dei casi che verificano l'evento «X»: su tale sottoinsieme va calcolata la probabilità di estrarre una fiala difettosa.

Tale probabilità viene indicata con la notazione P(D|X), che si legge "probabilità condizionata a X" e si può ottenere dal rapporto tra il numero di fiale che sono sia difettose sia prodotte da X ed il numero di fiale prodotte da X:

$$P(D|X) = \frac{P(D \cap X)}{P(X)}$$

$P(A \cup B)$



$P(A \cap B)$

$$P(A \cap B) = P(A \text{ e } B)$$

$$P(A \cup B) = P(A \text{ o } B)$$

FIALE	MACCHINE			X o Y o Z
	X	Y	Z	
$\bar{d}$	920	2760	5820	9500
d	80	240	180	500
d o $\bar{d}$	1000	3000	6000	10000

$$P(X) = \frac{1000}{10000} = 0{,}1$$

$$P(D) = \frac{500}{10000} = 0{,}05$$

$$P(X|D) = \frac{80}{500} = 0{,}16$$

$$P(D\,|\,X) = \frac{P(D \cap X)}{P(X)} = \frac{80}{1000} = 0{,}08$$

indipendentemente da quale sarà tra i due l'evento condizionante si ottiene lo stesso risultato per l'intersezione:

$$P(D \cap X) = P(X) * P(D\,|\,X) = 0{,}1 * 0{,}08 = 0{,}008$$
$$P(D \cap X) = P(D) * P(X\,|\,D) = 0{,}05 * 0{,}16 = 0{,}008$$

Dati due eventi A e B si ha che:

Bayes' formula: $$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$$

Ci permette di collegare le probabilità dei due distinti eventi: A|B e B|A.

Queste identità conseguono direttamente dalle definizioni di probabilità e probabilità condizionata.

Utilizzato in epidemiologia per calcolare la probabilità che un individuo abbia una malattia, dato che risulta **positivo** in un test di **screening**.

A = Sindrome di Down
B = test positivo (alla futura mamma)

- $P(A) = 1/270$: 1 su 270 bambini (da donne>=35 anni) hanno la sindrome di Down (0.4%)

- $P(B|A) \cong 0.89$: circa l'89% dei bambini con sindrome di Down erano positivi al test fatto in gravidanza

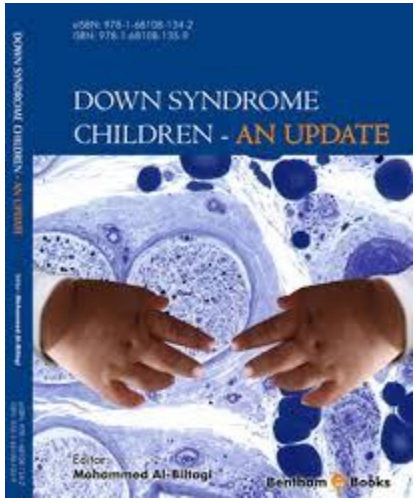
- $P(\text{not } B|\text{not } A) \cong 0.75$: circa il 75% dei bambini che non hanno la sindrome di Down erano negativi al test fatto in gravidanza

Se una donna 35+ effettua il test e risulta positivo, quale è la probabilità che il bimbo abbia la sindrome di Down ?

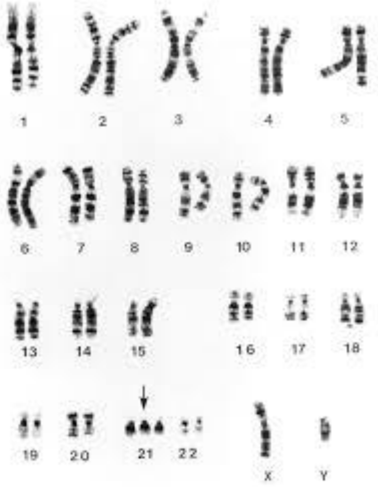
A = Sindrome di Down
B = test positivo (alla futura mamma)

$$P(B) = P(B \,\&\, A) + P(B \,\&\, \text{not } A) = P(B|A)P(A) + P(B|\text{not } A)P(\text{not } A)$$
$$\cong .89*(1/270) + .25*(269/270) = .252$$

$$P(A|B) = P(B|A)P(A)/P(B) \cong .89(1/270)/.252 = .013 = 1.3\%$$



Invece di una possibilità inferiore a 4 su 1000, la probabilità di Down è maggiore di 1 su 100 se il test è positivo.



Test diagnostici

Per giungere ad una diagnosi il medico ipotizza un insieme di alternative.
Tenta poi di ridurle escludendo progressivamente malattie specifiche.

In altri casi, il medico ha una forte convinzione che il malato sia affetto da una specifica malattia e cerca la conferma della sua ipotesi diagnostica.

Data una particolare diagnosi, un buon **test** dovrebbe indicare se la malattia è *improbabile* o *probabile*.

In pratica, è importante ricordare che un test diagnostico è utile solo se
il risultato influenza in modo rilevante il trattamento del paziente.

Supponiamo di voler valutare la bontà di un test diagnostico che fornisce una **risposta *dicotomica***: positiva o negativa, rispetto alla presenza o meno di una certa patologia.

Ci chiediamo:

(a) Se la malattia è presente qual è la probabilità che il test sia positivo?
-> questa domanda introduce il concetto di ***sensibilità*** di un test.

(b) Se la malattia è assente, qual è la probabilità di un risultato negativo?
-> questa domanda introduce il concetto di ***specificità*** di un test.

Ovviamente si può rispondere con precisione a queste domande solo se si conosce la diagnosi "vera".

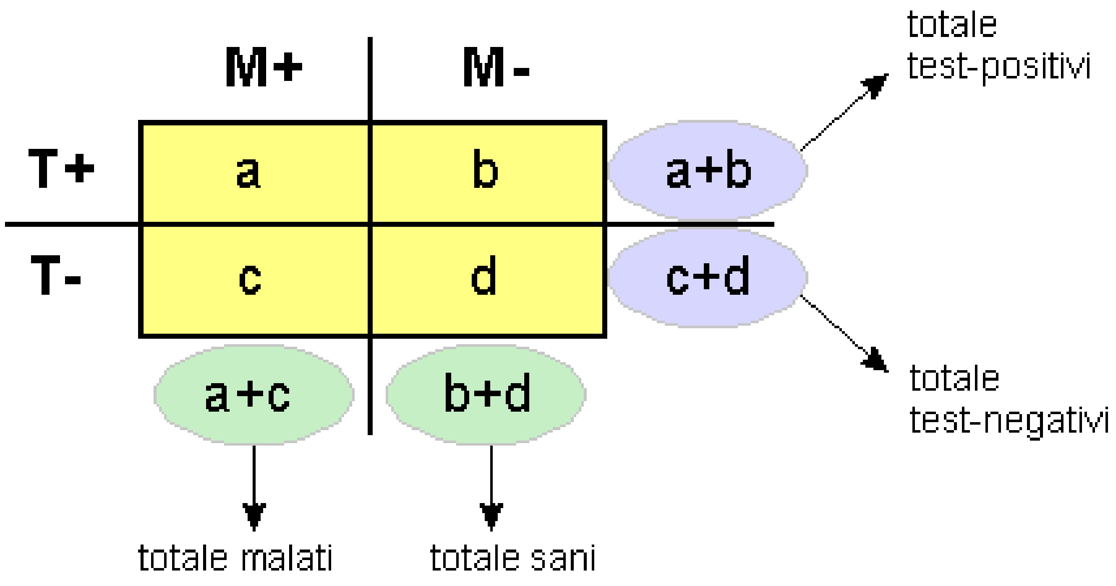
Ad esempio, la risposta *certa* può venire da una biopsia oppure da una procedura rischiosa e costosa come l'angiografia nel caso delle cardiopatie. O in altri casi si può ricorrere al parere di un "esperto". Questo tipo di risposte rappresentano ciò che comunemente è definito il **"gold standard".**

Sospetta cardiomiopatia ischemica		Malattia coronarica (coronarografia)		
		Presente (**D+**)	Assente (**D-**)	Totale
Prova da sforzo **Test**	Positiva (**T+**)	815 (*a*)	115 (*b*)	930
	Negativa (**T-**)	208 (*c*)	327 (*d*)	535
	Totale	1023	442	1465

La *prevalenza* di malattia coronarica in questi pazienti è 1023/1465=0.70 o 70%.

Possiamo scrivere come P(**D+**)=0.70

		Malattia coronarica		
		Presente (D+)	Assente (D-)	Totale
Prova da sforzo	Positiva (T+)	815 (*a*)	115 (*b*)	930
	Negativa (T-)	208 (*c*)	327 (*d*)	535
	Totale	1023	442	1465



La sensibilità risponde alla domanda: «quanti dei pazienti *malati* sottoposti al test, sono risultati positivi?»

La *sensibilità* di un test è quindi la proporzione di coloro che sono affetti dalla malattia e sono positivi al test. $a/(a+c)$=815/1023=0.80 o 80%. **sensibilità= P(T+| D+)**

La specificità risponde alla domanda: «quanti dei pazienti *sani* sottoposti al test, sono risultati negativi?»

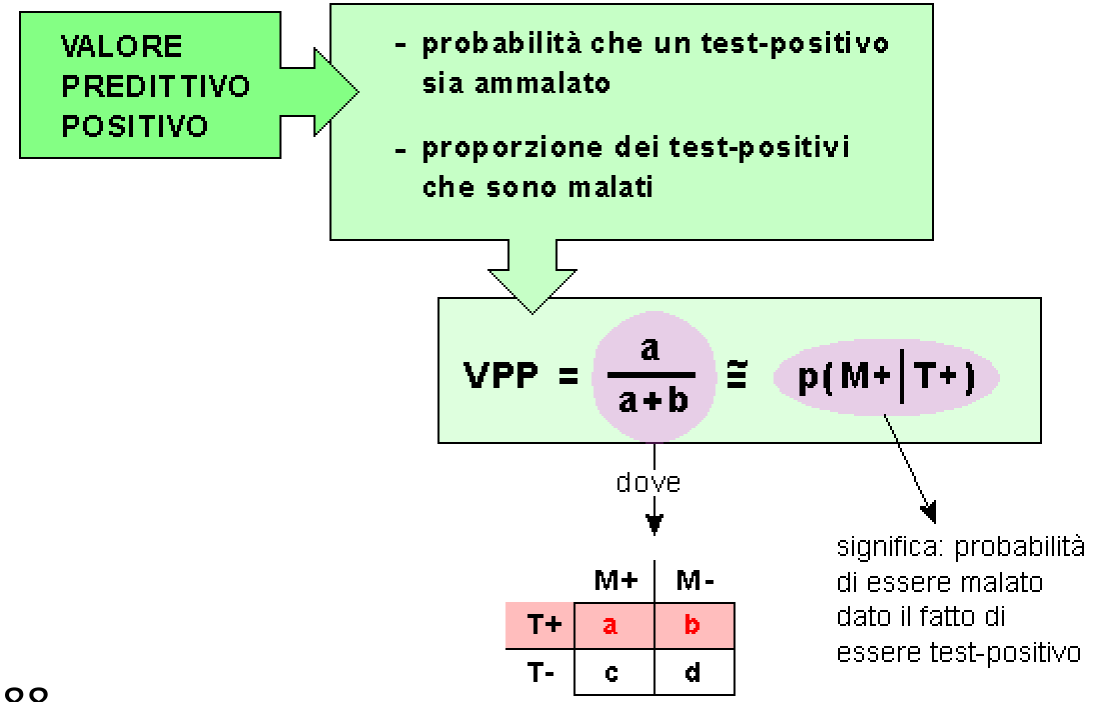
La *specificità* del test è la proporzione di coloro che non sono affetti dalla malattia e sono negativi al test: $d/(b+d)$=327/442=0.74 o 74%. **specificità= P(T-| D-)**

Un medico vede un paziente affetto da dolore toracico compatibile con angina. Conoscendo la prevalenza della malattia, il medico pensa che il paziente sia affetto da malattia coronarica con una probabilità del 70%.

Il paziente viene poi sottoposto ad una prova da sforzo, ed il risultato è positivo.

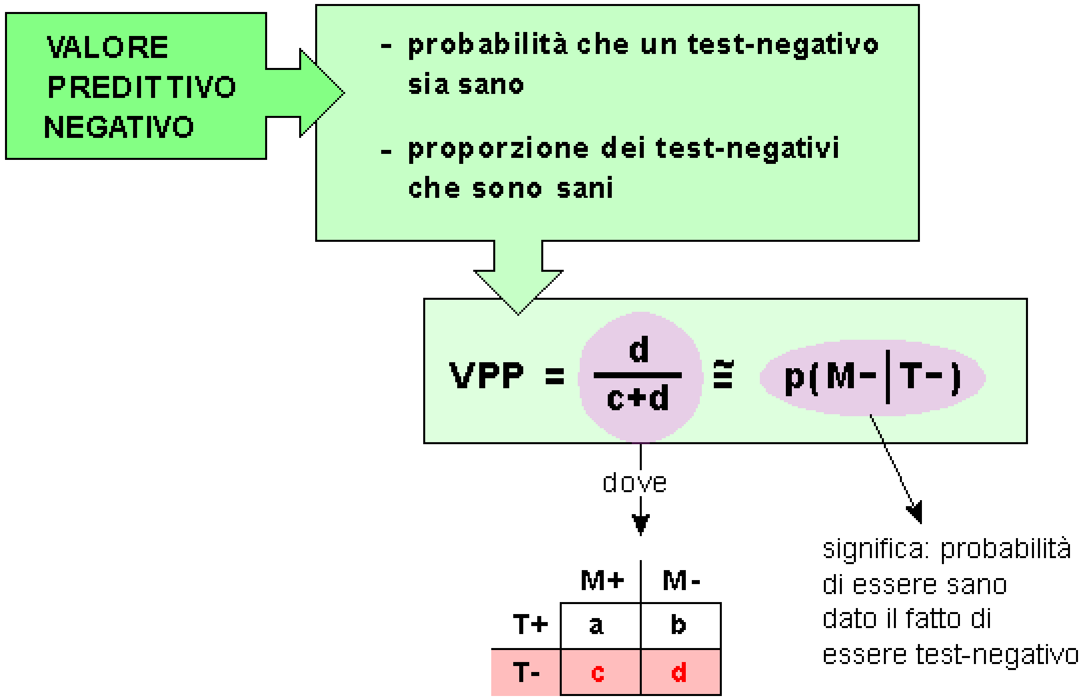
Di quanto il risultato positivo modifica le probabilità? (questo è quello che serve!!!)

		Malattia coronarica		
		Presente (**D+**)	Assente (**D-**)	Totale
Prova da sforzo	Positiva (**T+**)	815 (*a*)	115 (*b*)	930 (a+b)
	Negativa (**T-**)	208 (*c*)	327 (*d*)	535 (c+d)
	Totale	1023	442	1465



Il *valore predittivo* di un test *positivo* è P(**D+**| **T+**) : VPP= 815/930=0.88

		Malattia coronarica		
		Presente (**D+**)	Assente (**D-**)	Totale
Prova da sforzo	Positiva (**T+**)	815 (*a*)	115 (*b*)	930 (a+b)
	Negativa (**T-**)	208 (*c*)	327 (*d*)	535 (c+d)
	Totale	1023	442	1465



Il *valore predittivo* di un test *negativo* è P(**D-**| **T-**) : VPN=327/535=0.61

Come per tutte le stime effettuate su dati campionari, è possibile calcolare gli intervalli di confidenza intorno ai valori di sensibilità, specificità, VPP e VPN !!! Non ci soffermiamo sulle formule, ma quando leggete un lavoro che riporta questo tipo di risultati DEVE anche riportare gli intervalli di confidenza, oltre ai valori puntuali.

In base quindi all’esito del test, la precedente stima di 0.70 deve essere *corretta verso l’alto* tenendo conto della probabilità di malattia “dato che” il test è positivo -> il valore predittivo del test positivo 815/930=0.88.

Qual è la relazione tra VPP (**D+|T+**) e la sensibilità P(**T+|D+**) ?

Il teorema di Bayes !!!

Dati due eventi A e B, la probabilità **congiunta** di A e B è data dalla regola della moltiplicazione:

P(A e B)=P(A)*P(B|A)

A= test da sforzo positivo=T+

B= coronarografia positiva=D+

$P(\mathbf{T+}\ \mathrm{e}\ \mathbf{D+})=P(\mathbf{T+}|\ \mathbf{D+})*P(\mathbf{D+})$

Sensibilità*prevalenza

A= test da sforzo positivo=T+
B= coronarografia positiva=D+

Poiché in generale P(A e B)=P(B e A) otteniamo che:

$$P(A|B)*P(B)=P(B|A)*P(A)$$

Questo passaggio ci porta al teorema di Bayes:

$$P(B|A)=[P(A|B)*P(B)]/P(A)$$

E' come dire:

$P(\mathbf{D+}|\mathbf{T+})$=valore predittivo del test positivo=
[sensibilità*prevalenza]/probabilità di un test positivo=
$[P(\mathbf{T+}/\mathbf{D+})*P(\mathbf{D+})]/P(\mathbf{T+})$

P(**D+**|**T+**)=valore predittivo del test positivo=0.88
P(**T+/D+**)=sensibilità= 0.80
P(**D+**)=prevalenza=0.70
P(**T+**)=prob. test positivo=930/1465=0.63

Teorema di Bayes:

P(**D+**|**T+**)=[P(**T+/D+**)*P(**D+**)]/P(**T+**)

(0.80*0.70)/0.63=0.56/0.63=**0.88**

P(**D+**|**T+**)=probabilità a posteriori
P(**D+**)=probabilità a priori

		Malattia coronarica		
		Presente (**D+**)	Assente (**D-**)	Totale
Prova da sforzo	Positiva (**T+**)	815 (*a*)	115 (*b*)	930 (a+b)
	Negativa (**T-**)	208 (*c*)	327 (*d*)	535 (c+d)
	Totale	1023	442	1465

Una volta eseguito il test, Sensibilità e Specificità perdono importanza. Diventano importanti le probabilità *post-test*.
E' auspicabile avere un'idea della quota di soggetti realmente ammalati (**positivi veri**, cella a) sul totale dei soggetti risultati positivi al test (celle a+b).
Analogamente, è bene conoscere la quota di soggetti realmente sani, (**negativi veri**, cella d) sul totale dei negativi al test (celle c+d).

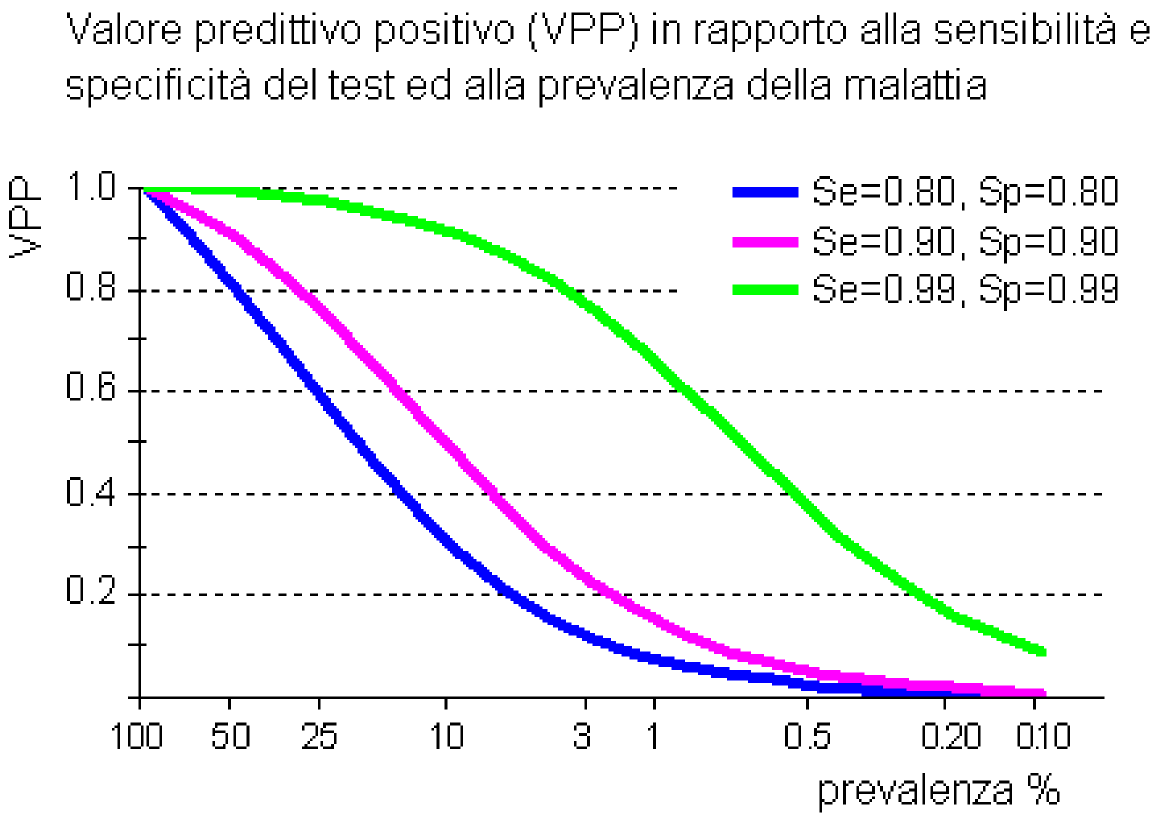
La **prevalenza** di una malattia è 1 su 1000 e disponiamo di un test che può diagnosticarla con una sensibilità del 100% ed una specificità del 95%.
Qual è la probabilità che una persona sia affetta da malattia, in presenza di un test positivo?

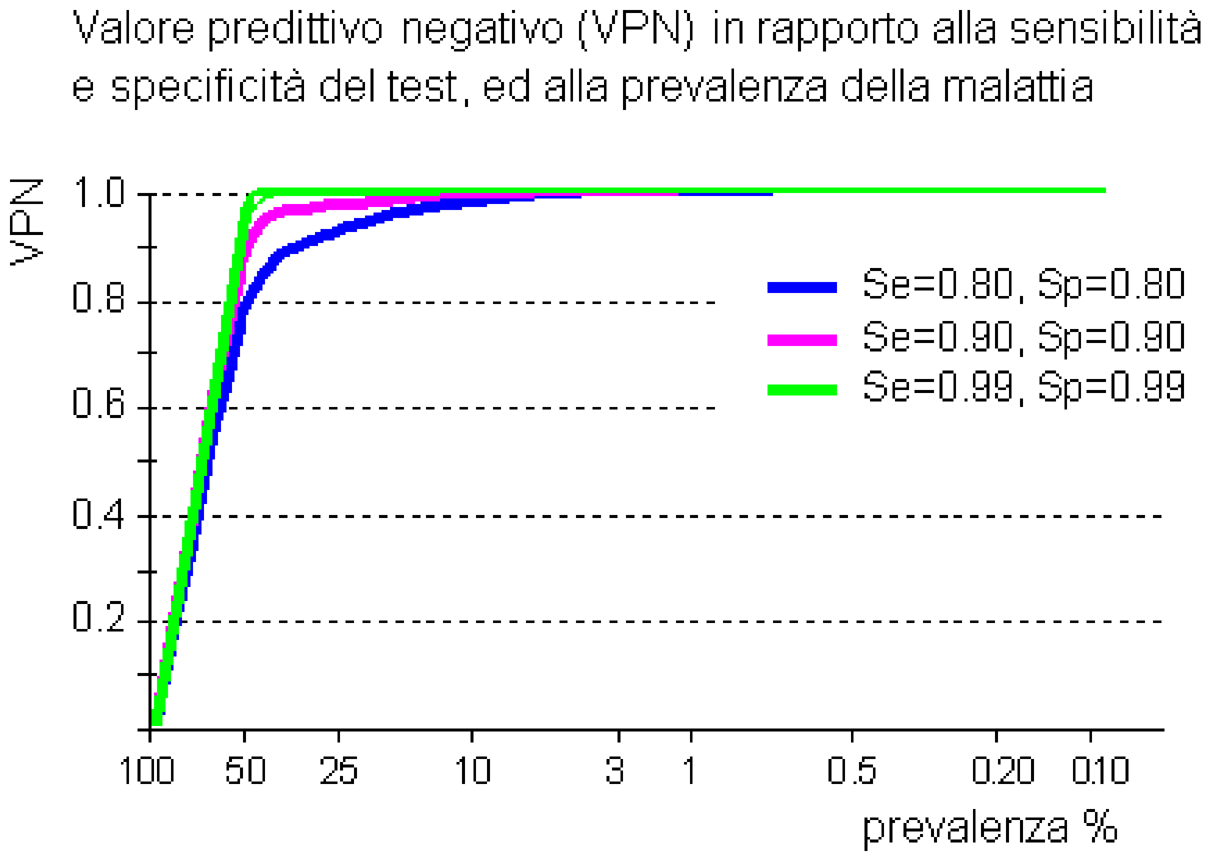
Per calcolare la probabilità di un test positivo, partiamo da una popolazione di 1000 persone, di cui 1 è affetta dalla malattia. Il test sicuramente individuerà quella persona (sensibilità del 100%), ma sarà positivo anche per il 5% delle 999 persone sane. Quindi, il numero totale di test positivi sarà: $1 + 0.05*999=50.95$.

$P(T+)=50.95/1000=0.05095$

$P(D+)=1/1000=0.001$

$$P(D+|T+) = [\underbrace{P(T+/D+)}_{\text{sensibilità}=1}P(D+)]/P(T+)=[1*0.001]/0.05095=\mathbf{0.02}$$





L'**utilità** di un test dipende dalla prevalenza della malattia. Un test è utile se viene modificata in modo rilevante la probabilità pre-test. Se una malattia è molto rara oppure molto frequente, il test ha una utilità discutibile.